

WO0005204

Title:

**MONOCYCLIC beta -LACTAM COMPOUNDS AND CHYMASE INHIBITORS
CONTAINING THE SAME**

Abstract:

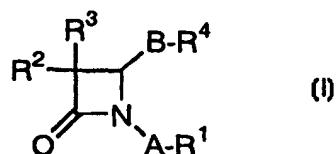
Chymase inhibitors and cytokine production inhibitors containing compounds represented by general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of them, wherein A is -CO-, -CONH- or the like; R₁ is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl or the like; R₂ is optionally substituted lower alkyl or the like; R₃ is each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or the like; B is -S-, -O- or the like; and R₄ is optionally substituted aryl or the like.

PCT

国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



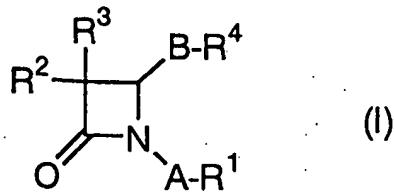
(51) 国際特許分類6 C07D 205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 405/12, 405/14, A61K 31/395, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/505, 31/535		A1	(11) 国際公開番号 (43) 国際公開日	WO00/05204 2000年2月3日(03.02.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03864		(74) 代理人 弁理士 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)		
(22) 国際出願日 1999年7月16日(16.07.99)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)		
(30) 優先権データ 特願平10/207540 1998年7月23日(23.07.98) JP		(75) 発明者 ; および 上仲正朗(UENAKA, Masaaki)[JP/JP] 〒563-0131 大阪府豊能郡能勢町野間大原125 Osaka, (JP) 紀伊 誠(KII, Makoto)[JP/JP] 〒660-0881 兵庫県尼崎市昭和通2-8-12-108 Hyogo, (JP) 中嶋雅壽(NAKAJIMA, Masatoshi)[JP/JP] 〒521-1231 滋賀県神崎郡能登川町能登川34 Shiga, (JP)		
		添付公開書類 国際調査報告書		

(54)Title: MONOCYCLIC β -LACTAM COMPOUNDS AND CHYMASE INHIBITORS CONTAINING THE SAME(54)発明の名称 単環性 β -ラクタム化合物及びそれを含有するキマーゼ阻害剤

(57) Abstract

Chymase inhibitors and cytokine production inhibitors containing compounds represented by general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of them, wherein A is -CO-, -CONH- or the like; R¹ is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl or the like; R² and R³ are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or the like; B is -S-, -O- or the like; and R⁴ is optionally substituted aryl or the like.

式 (I) :



(式中、Aは-CO-または-COCONH-等であり、R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリール等であり、R²およびR³は各々独立して水素、または置換基を有していてもよい低級アルキル等であり、Bは-S-または-O-等であり、R⁴は置換基を有していてもよいアリール等である)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボズニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シェラ・レオネ
BB	ベルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スウェーデン
BF	ブルガニア・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴー
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドavia	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダッド・トバゴ
CG	コンゴー	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴィエトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	YU	ユーゴースラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュー・ジーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

単環性 β -ラクタム化合物及びそれを含有するキマーゼ阻害剤

5 技術分野

本発明はキマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する化合物の用途、キマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する新規化合物に関する。詳しくは、キマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する単環性 β -ラクタム化合物を含有するキマーゼ阻害剤、
10 新規単環性 β -ラクタム化合物に関する。

背景技術

ヒト型キマーゼは、分子量約3万の中性セリンプロテアーゼであり、主として肥満細胞で合成、貯蔵、分泌され、主として心臓、血管および皮膚等に存在する
15 ことが判明している。

その主な作用として、アンジオテンシンⅡの産生が挙げられる。従来、アンジオテンシンⅡの産生にはアンジオテンシン変換酵素（以下、ACEと略記する）が作用していると考えられていたが、最近になって、ヒト心臓におけるアンジオテンシンⅡの産生においてACEが作用しているのはわずか10～15%
20 程度にすぎず、80%以上はヒト型キマーゼの作用であることが明らかとなってきた（サーキュレーション・リサーチ（Circulation Research）第66巻、第883頁、1990年、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（Journal of Biological Chemistry），第266巻、第17173頁、1991年）。

25 また、キマーゼは肥満細胞からのヒスタミン遊離促進にも関与しているとされており（ジャーナル・オブ・バイオケミストリー（Journal of Biochemistry）第103巻、第820～822頁、1988年）、その

阻害剤は新しいタイプの抗炎症剤、抗アレルギー剤になり得るとして有望視されている。

その他にも、ヒト型キマーゼは様々な活性を有しており、インビトロではマクロファージの泡沫細胞化促進、プロコラゲナーゼから活性型コラゲナーゼの産生、
5 コラーゲン、フィブロネクチン、ピトロネクチン等の細胞外マトリックスの限定分解、ピッグエンドセリンからエンドセリンへの変換、トロンビンやIgGの限定分解等の作用を有することが既に明らかになっている。また、病態生理学的には、バルーン障害後の血管や心筋症の心臓においてキマーゼ活性が上昇していることも知られている。

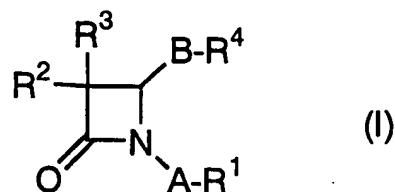
10 現在までに、WO 93/25574、WO 95/27053、WO 95/27055にペプチド性キマーゼ阻害剤が開示されている。また、非ペプチド性キマーゼ阻害剤としては、例えばWO 96/04248にイミダゾリジン誘導体が、
WO 96/33974にピリジン誘導体およびピリミジン誘導体が、EP 713
876Aにトリアジン誘導体が開示されているが、いずれも本発明に係る化合物
15 とは全く構造の異なるものである。

本発明に係る化合物と類似構造を有する化合物が、例えばGB 2266527
A、日本特許2736113号、J. Med. Chem., 1995, 38, 2
449-2462、U.S.P 5747485等に記載されている。しかし、これら
はいずれもエラスター阻害活性を有する化合物であり、本発明とは異なるもの
20 である。また、特開平9-263577には本発明に係る化合物と類似構造を有
する化合物がエラスター阻害活性およびサイトカイン産生抑制作用を有するこ
とが記載されている。

発明の開示

25 本発明の目的は優れた作用を有するキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤並びにキマーゼ阻害作用および/またはサイトカイン産生抑制作用を有する新規化合物を提供することにある。

本発明は、1) 式(I) :



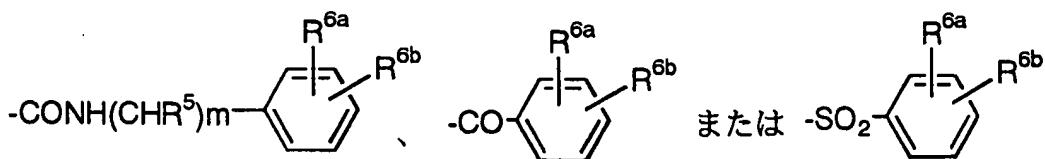
(式中、Aは単結合、-CO-、-COO-、-COCO-、-CONH-または-SO₂-であり、

5 R¹は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、Aが単結合、-CO-、-COCO-、-CONH-または-SO₂-である場合、R¹は水素であってもよく、

10 R²およびR³は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、
Bは単結合、-S-、-O-、-S-S-、-SO-または-SO₂-であり、

15 R⁴は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらにBが単結合、-S-、-O-、-SO-または-SO₂-である場合、置換基を有していてもよいアシルであってもよい)
で示される化合物(以下、化合物(I)とする)、

20 2) A-R¹が

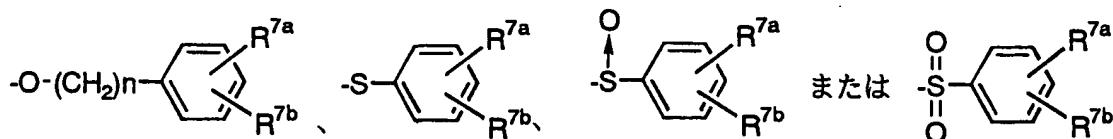


(式中、R⁵は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニルまたは置

換基を有していてもよいアリールであり、R^{6a}およびR^{6b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、アシル、置換基を有していてもよいアミノ、アリールオキシ、低級アルキルチオまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級5 アルキレンジオキシを形成してもよく、mは0または1である)であり、

R²およびR³が各々独立して水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

B-R⁴が水素、置換基を有していてもよいアシルオキシ、

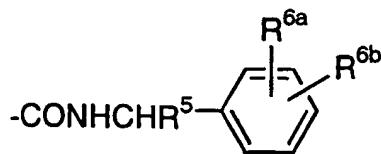


10 [式中、R^{7a}およびR^{7b}は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、アシルアミノ、



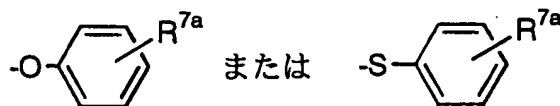
(式中、XおよびWは単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、Yは単結合、-CH₂-、-NR¹²- (R¹²は水素、メチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環) または-O-であり、R⁸は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいカルバモイルであり、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルである) であり、nは0~6の整数である]

である1)記載の化合物、3)A-R¹が

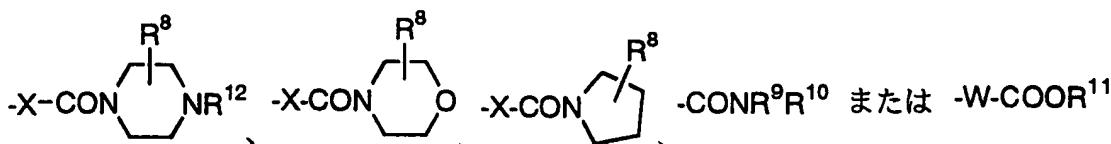


(式中、R⁵は炭素数1～3のアルキルまたは置換基（ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ）を有していてもよいフェニルであり、R^{6a}およびR^{6b}は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)

5 であり、R²が低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルであり、R³が水素であり、B-R⁴がアシリルオキシ、



[式中、R^{7a}が水素、

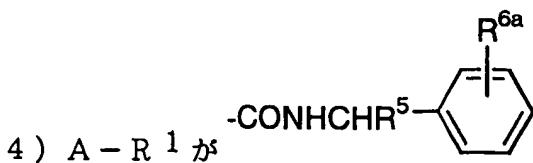


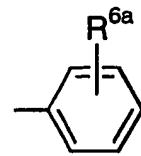
10 (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸は低級アルキルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R¹⁰は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリールスルホニルであり、R¹¹は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、R¹²はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)

15 4) A-R¹が

である]

である 1) 記載の化合物、

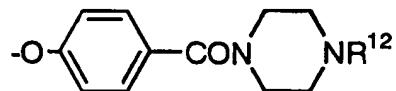




(式中、R⁵は炭素数1～3のアルキルまたは
R^{6a}であり、R^{6a}は同時に
水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)

である1)記載の化合物、

5) A-R¹が-CO-NH-CH-R⁵Ph (Phはフェニルを示す)であり、R²
5がベンジルであり、R³が炭素数1～3のアルキルであり、B-R⁴が



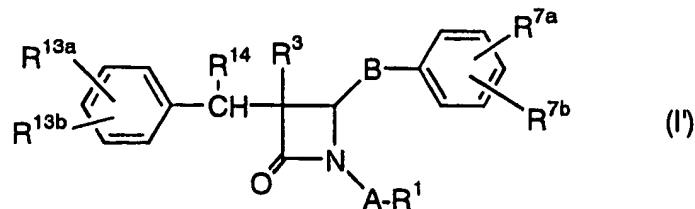
であり、R⁵およびR¹²は各々独立して炭素数1～
3のアルキルである1)記載の化合物、

そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤および／またはサイトカイン産生抑制剤、詳しくは抗炎症剤を提供する。

10 さらに、1)記載の化合物(I)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患(例えば循環器系疾患、炎症、アレルギー性疾患、リュウマチ、喘息またはアトピー)の予防および／または治療の方法を提供する。

15 さらに別の態様として、キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療のための医薬を製造するための、化合物(I)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用を提供する。

さらに別の態様として、本発明は6)式(I')：



(式中、Aおよび

20 R¹は1)と同義であり、

R³は水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、

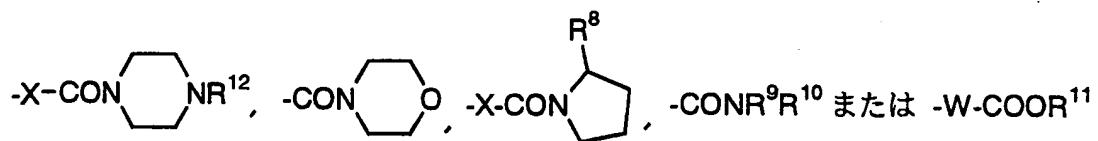
置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、

R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、

R^{7a}は水素、

10



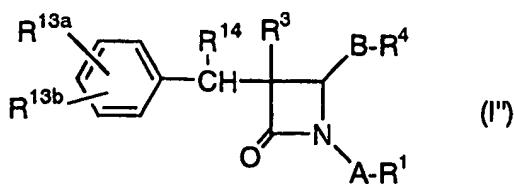
(式中、XおよびWは結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸はメチルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または低級アルキルであり、R¹⁰は置換基（低級アルキルアミノ；ハロゲンで置換されていてもよいフェニル；カルボキシ；またはアリールで置換されていてもよい低級アルコキカルボニル）を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、R¹¹は水素または置換基（低級アルキルアミノ；アシルオキシ；ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル；ヘテロ環）を有していてもよい低級アルキルであり、R¹²は炭素数1～3のアルキルまたはシクロヘキシルである)

20 であり、R^{7b}は水素であり、

BはOまたはSである)

で示される化合物（以下、化合物(I')とする）、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

また、本発明は7)式(I'')：



(式中、BおよびR⁴は1)と同義であり、

Aが-CO-、-CONH-または-SO₂-であり、

R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい

アリールであり、

R³は水素、ハロゲン、低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒にになって低級アルキレンジオキシを形成し、

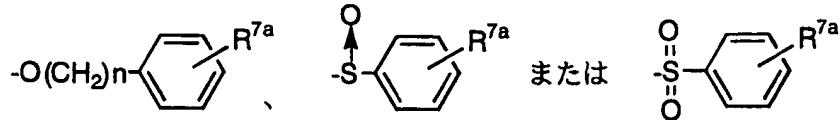
R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシ

である。

ただし、AがCONHであるとき、B-R⁴は置換基を有していてもよいアリールオキシでなく、かつ置換基を有していてもよいアシルチオでない。)

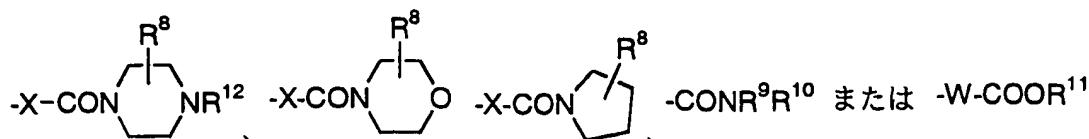
で示される化合物（以下、化合物(I'')とする）、

8) B-R⁴がアシルオキシ、



20

[式中、nは0または1であり、R^{7a}が水素、



(式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸は低級アルキルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R¹⁰は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリール
5 スルホニルであり、R¹¹は水素、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、R¹²はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
である】

である 7) 記載の化合物、

10 9) R³が水素である、6) または7) の化合物、
10) R^{13a}が水素またはオルト位に置換した炭素数1～3の低級アルコキシであり、R^{13b}が水素である6) または7) の化合物、
11) (a) 4-[3-ベンジル-4-オキソ-1-(1-フェニルエチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、
15 (b) 3-ベンジル-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソアゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニルエチル)-アミド、
(c) 3-ベンジル-2-[4-(2-カルバモイルピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソアゼチジン-1-カルボキシリックアシッド
20 ド (1-フェニルエチル)-アミド、
(d) 3-ベンジル-2-[4-(2-メチルピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソアゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニルエチル)-アミド、
(e) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニルエチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、
25 (f) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル

－エチルカルバモイル)－アゼチジン－2－イルオキシ]－ベンゾイックアシッド ピリジン－4－イルメチル エステル、

5 (g) 4－[3－(2－メトキシ－ベンジル)－4－オキソ－1－(1－フェニル－エチルカルバモイル)－アゼチジン－2－イルオキシ]－ベンゾイックアシッド ベンジル エステル、

(h) 3－(2－メトキシ－ベンジル)－2－オキソ－4－[4－(4－ピリミジン－2－イル－ピペラジン－1－カルボニル)－フェノキシ]－アゼチジン－1－カルボキシリックアシッド (1－フェニル－エチル)－アミド、

10 (i) 2－[4－(4－シクロヘキシル－ピペラジン－1－カルボニル)－フェノキシ]－3－(2－メトキシ－ベンジル)－4－オキソ－アゼチジン－1－カルボキシリックアシッド (1－フェニル－エチル)－アミド、

(j) 3－(2－メトキシ－ベンジル)－2－[4－(4－メチル－ピペラジン－1－カルボニル)－フェノキシ]－4－オキソ－アゼチジン－1－カルボキシリックアシッド (1－フェニル－エチル)－アミド、

15 (k) 4－[1－(ベンズヒドリル－カルバモイル)－3－(2－エトキシ－ベンジル)－4－オキソ－アゼチジン－2－イルオキシ]－ベンゾイックアシッド、

(l) 2－[4－(4－シクロヘキシル－ピペラジン－1－カルボニル)－フェノキシ]－3－(2－エトキシ－ベンジル)－4－オキソ－アゼチジン－1－カルボキシリックアシッド ベンズヒドリル－アミド、

20 (m) 3－(2－エトキシ－ベンジル)－2－[4－(モルホリン－4－カルボニル)－フェノキシ]－4－オキソ－アゼチジン－1－カルボキシリックアシッド ベンズヒドリル－アミド、

(n) {4－[1－(ベンズヒドリル－カルバモイル)－3－(2－エトキシ－ベンジル)－4－オキソ－アゼチジン－2－イルオキシ]－フェニル}－アセチックアシッド、

(o) 3－{4－[1－(ベンズヒドリル－カルバモイル)－3－(2－エトキシ－ベンジル)－4－オキソ－アゼチジン－2－イルオキシ]－フェニル}－ア

クリリックアシッド、

(p) 4-[1-(ジ-p-トリルメチルカルバモイル)-3-(2-エトキシーベンジル)-4-オキソーアゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、

5 (q) 4-[1-{[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-カルバモイル}-3-(2-エトキシーベンジル)-4-オキソーアゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッドおよび

(r) 4-[1-{[ビス-(4-メトキシフェニル)-メチル]-カルバモイル}-3-(2-エトキシーベンジル)-4-オキソーアゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッドから選択されるいずれかの化合物、

そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

さらに、6)～11)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物、詳しくはキマーゼ阻害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤、さらに詳しくは抗炎症剤を提供する。

本発明は、別の態様として、6)～11)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患の予防および/または治療の方法、キマーゼに起因する疾患の予防および/または治療のための医薬を製造するための、6)～120)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用を提供する。

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特に塩素および臭素が好ましい。

25 「低級アルキル」とは、炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～3の直鎖または分枝状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチ

ル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等を包含する。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、例えば任意の位置が1以上5の置換基で置換されていてもよい低級アルキルを包含し、その置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、置換基（低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキル、アシル等）を有していてもよいアミノ、カルバモイル、置換基〔ハロゲン、置換基10〔カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよいアリールオキシカルボニルまたは置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルキル、置換基〔カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有置いてもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有置いてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有置いてもよい低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アシル、置換基20（低級アルキル等）を有置いてもよいアミノ、置換基〔置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有置いてもよい低級アルキル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有置いてもよい低級アルケニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有置いてもよいアリール等〕を有置いてもよいカルバモイル、アリールオキシ、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有置いてもよいヘテロ環カルボニルまたは低級アルキレンジオキシ等〕を有置いてもよいアリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル等）を有置いてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられる。置換基を有置いてもよいアリー25